

186

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153703_0055

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 24 Mars 1909 à 1 heure

PAR

Maurice LADEN

De la Faculté de Médecine de Paris
Préparateur à la Faculté de Médecine

ÉTUDE DE

L'Action de quelques médicaments

SUR LE

COEUR ISOLÉ DE MAMMIFÈRE

Président : M. POUCHET, professeur

Juges } MM. ROGER, professeur
 } LABBE, agrégé
 } ZIMMERN, agrégé

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, Rue Casimir-Delavigne, 1

1909

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD
Pathologie chirurgicale	DEJERINE
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie	PIERRE MARIE
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	HARTMANN
Thérapeutique	POUCHET
Hygiène	GILBERT
Médecine légale	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	ROGER
	HAYEM
	DIEULAFOY
	DEBOVE
	LANDOUZY
	HUTINEL
Maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
	DELBET
Clinique chirurgicale	QUENU
	RECLUS
	SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
	PINARD
Clinique d'accouchements	BAR
	RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVEAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MONSIEUR FRANÇOIS BUFFIN

**Hommage de sincère
reconnaissance.**

ÉTUDE DE
L'Action de quelques Médicaments
SUR LE
Cœur isolé de Mammifère

AVANT-PROPOS

Que nos maîtres dans les hôpitaux qui nous ont enseigné l'art et les sciences médicales et qui nous ont appris à les aimer, reçoivent le témoignage de notre vive gratitude et de notre profond respect.

Nous remercions tout particulièrement monsieur le Professeur agrégé **Rénon**, médecin de l'hôpital La Pitié, qui nous fit faire nos premiers pas dans l'étude de la médecine ; monsieur le Docteur **Balzer**, médecin de l'hôpital Saint-Louis : qu'il nous permette de le remercier ici de la bonté qu'il a toujours eue pour nous et de l'amitié qu'il nous a toujours témoignée ; monsieur le Professeur **Paul Segond**, chirurgien de la Salpêtrière auquel nous sommes

heureux de rendre un hommage de reconnaissance. Nous devons beaucoup de ce que nous savons en obstétrique à monsieur le Professeur agrégé **Bonnaire**, accoucheur de l'hôpital Lariboisière et à monsieur le professeur agrégé **Jeannin** qui fut plutôt pour nous un ami qu'un maître.

A nos autres maîtres dans les hôpitaux et à la Faculté :
Monsieur le Professeur **Guyon**.

Monsieur le Professeur **Raymond**.

Monsieur le Professeur **Prenant**.

Monsieur le Professeur agrégé **Retterer**, chef des travaux d'histologie.

Monsieur le Professeur agrégé **Maygrier**, accoucheur en chef de la Maternité.

Monsieur le Professeur agrégé **Legueu**, chirurgien de l'hôpital Ténon.

Monsieur le Docteur **Hirtz**, médecin de l'hôpital Necker.

Monsieur le Docteur **Launay**, chirurgien des hôpitaux.

Monsieur le Docteur **Herbet**, chirurgien des hôpitaux.

Monsieur le Docteur **Arrou**, chirurgien de l'hôpital La Pitié.

Monsieur le Docteur **Lyot**, chirurgien des hôpitaux (*in memoriam*).

Monsieur le Docteur **A. Joanin**, ancien chef des travaux à la Faculté.

Monsieur le Docteur, **J. Chevalier**, préparateur à la Faculté.

Nous remercions bien sincèrement monsieur le Professeur **Pouchet** de l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

INTRODUCTION

L'étude des modifications de *l'activité cardiaque* est d'une importance capitale en *pharmacodynamie*. Il est indispensable, en effet, de connaître exactement les troubles, aussi légers qu'ils soient, que peut exercer sur le cœur normal une substance étrangère à l'organisme utilisée dans un but médicamenteux. De tels troubles pourraient déterminer des effets contre-indiqués dans un organisme normal mais affecté passagèrement ou doué d'une réceptivité médicamenteuse exagérée ; à plus forte raison ces effets pourraient-ils être graves chez un malade atteint d'une affection cardiaque quelle qu'elle soit, même légère ou bénigne. Il en résulte donc, que la connaissance des modifications de l'activité cardiaque consécutives à une absorption médicamenteuse permettra d'établir les indications et contre-indications de l'emploi thérapeutique de cette substance, toute question de spécificité médicamenteuse de la dite substance mise à part. Il s'en suit évidemment que cette connaissance devra être d'autant plus approfondie que l'action exercée sur le cœur par la substance médicamenteuse sera manifeste, que la spécificité cardiaque reconnue au médicament sera mieux définie et

que son électivité d'action se précisera en qualité et en intensité.

Les influences susceptibles de modifier l'activité cardiaque chez un individu normal et réagissant normalement aux diverses manifestations vitales sont fort nombreuses et de tous ordres. L'étude de ces variations normales de la fonction cardiaque présente au point de vue expérimental une complexité assez grande et nécessite souvent une grande habileté opératoire. Les procédés usités pour cette étude sont multiples et toute application nouvelle d'une méthode dans cet ordre d'idées doit attirer notre attention en raison des résultats nouveaux que l'on est autorisé d'en attendre. Nous avons pensé qu'il y avait intérêt à l'heure actuelle de présenter l'exposé détaillé d'une méthode qui a déjà dans les mains de quelques expérimentateurs, permis de dissocier et de préciser quelques particularités de l'action exercée par certaines substances sur l'activité cardiaque. C'est cette raison qui nous a fait choisir pour sujet de *thèse inaugurale*, **l'Etude de l'action de quelques médicaments sur le cœur isolé de mammifère.**

Cette étude comprend :

- 1° **L'exposé du principe de la méthode ;**
- 2° **Le dispositif expérimental ;**
- 3° **La technique opératoire ;**
- 4° **La revue analytique des principaux mémoires actuellement publiés ;**
- 5° **L'étude critique de nos recherches personnelles sur quelques substances médicamenteuses.**

CHAPITRE PREMIER

Exposé du principe de la méthode

L'action modificatrice qu'une substance médicamenteuse ou toxique peut exercer sur le cœur est de deux ordres: cette action est *hypotonique, dépressive ou paralysante*, ou bien *hypertonique et excitante*. Il ne faut toutefois considérer une classification de ce genre que comme un résumé schématique et global de l'action pharmacodynamique n'envisageant que l'effet final obtenu.

Le mécanisme de l'action exercée sur le cœur par une substance médicamenteuse ou toxique est en effet fort complexe, il est fonction d'une série de facteurs extrêmement variables souvent dans des sens opposés et dans l'examen desquels il faut un déterminisme rigoureux. Tel élément de ce que l'on pourrait appeler le circuit cardiovasculaire présente une susceptibilité élective vis-à-vis de tel ou tel médicament ou toxique à un moment déterminé de l'action médicamenteuse ou toxique, pour une dose déterminée toutes conditions expérimentales restant les mêmes. Mais cette susceptibilité élective peut varier dans des proportions très grandes, si toutes choses égales d'ailleurs, un seul facteur est modifié.

Quoi qu'il en soit et pour simplifier, on peut dire que schématiquement l'action exercée par une substance sur le cœur seul, relève de deux mécanismes dissociables, qui dans certains cas et même souvent, il faut le dire, peuvent s'imbriquer ou s'entremêler. Ces deux mécanismes reconnaissent : soit 1^o *une action élective spécifique sur les nerfs extrinsèques du cœur, que cette action soit dépressive ou excitante peu importe, qu'elle s'exerce sur les centres nerveux ou qu'elle soit d'origine périphérique* ; soit 2^o *une action spécifique élective sur le cœur même, sans chercher encore ici à dissocier cette action soit sur les ganglions intrinsèques du cœur, soit sur le muscle cardiaque lui-même.*

Avant de rechercher dans ces deux ordres de phénomène les mécanismes secondaires qui expliqueront la marche de l'électivité spéciale d'une substance, on voit de suite qu'il y avait avantage à rechercher une méthode qui permit d'étudier l'action exercée par la substance sur le cœur lui-même privé de toute influence extérieure.

Cette étude du cœur isolé avait pu être tentée d'une façon incomplète sur le cœur de la grenouille par le procédé de LUDWIG-COATS par celui de KROCNECKER entre autres et à l'aide du *plethysmographe* de MAREY.

FRANÇOIS-FRANCK, en 1877, modifiant le procédé décrit par MAREY pour l'étude des changements de volume du cœur isolé de grenouille, donnait la description d'une méthode et d'un appareil qui permet à la fois d'étudier les changements de volume et de débit du cœur isolé et fournit en même temps des renseignements sur les variations de la pression artérielle. FRANÇOIS-FRANCK utilisait

de préférence le cœur de tortue dans ses recherches. Cette méthode pratique se recommande par sa simplicité et par la précision des résultats obtenus. Nous renvoyons au mémoire pour la description détaillée de l'appareil (1).

Depuis, une nouvelle méthode a été préconisée pour l'étude des variations de l'activité du cœur isolé de grenouille. Cette méthode très ingénieuse employée par O. FRANK, nécessite malheureusement un appareil d'un maniement assez complexe. Le côté intéressant de ce procédé de recherches, réside dans la possibilité où l'on se trouve d'étudier soit *l'activité totale* du cœur, soit *l'activité dissociée* de l'oreillette ou du ventricule. On pourrait par ce procédé être renseigné à la fois sur le rythme des contractions cardiaques, sur le débit et les changements de volume du cœur, sur l'énergie absolue du muscle cardiaque ainsi que sur l'évaluation du travail produit par l'organe (2).

Quoi qu'il en soit de ces divers procédés, l'étude que l'on peut faire ainsi sur le cœur isolé de grenouille ou de tortue demeure très relative. Dans de semblables recherches, on trouvera toujours des renseignements précis, exacts et constants qui fourniront des indications utiles pour l'étude de la même substance chez des mammifères ; mais l'étude faite sur l'animal à sang froid nécessite toujours la vérifi-

1. François Franck. *Recherches sur les changements de volume du cœur dans leurs rapports avec la réplétion et le débit ventriculaire*. Travaux du laboratoire de M. Marey, p. 190-195. Paris, in-8° 1877.

2. O. Frank. *Zur Dynamik des Herzmuskels*. Zeitsch. Biologie, t. XXXII, p. 370 et *die Wirkung von Digitalis auf das Herz*. Zitz. Ber. d. ges. f. Morphol. u. Physiol. in München, 1898, p. 26.

cation et un complément de recherches chez des hétérothermes. Le cœur des homothermes présente en effet une grande variation dans les réactions qu'il accuse suivant l'époque de l'année à laquelle on l'interroge, c'est-à-dire suivant qu'il se trouve en état de vie ralentie ou en état de vie active. Il en résulte des variations assez considérables dans la détermination des doses utiles à employer pour le faire réagir. Enfin, le cœur des animaux à sang froid manifeste dans bien des cas une indifférence presque complète vis-à-vis de certaines substances, et ce n'est qu'après avoir fait varier dans certaines conditions adéquates les données de l'expérience, que l'on peut enregistrer un résultat.

Le grand avantage de l'emploi d'animaux à sang froid dans les recherches expérimentales et en particulier dans l'étude des réactions sur le cœur isolé, est l'extrême facilité avec laquelle on peut conserver le cœur de ces animaux, isolé du reste de l'organisme pendant de longues heures, sans qu'il subisse aucune altération dans son activité, à la condition de l'entretenir à l'aide d'une circulation artificielle de sérum.

En se plaçant dans les mêmes conditions expérimentales, la vie du cœur isolé de mammifère ne peut être entretenue.

De nombreuses tentatives ont été faites pour agir sur le cœur isolé de mammifère conservé *in situ*. On peut en effet sur un animal curarisé, après section des vagues, après ligatures de l'artère carotide droite, de l'aorte après la naissance des artères carotides, de la veine cave inférieure et de la veine azygos isoler le cœur de la grande circulation. En réunissant la veine cave inférieure à un

flacon de *Mariotte* rempli de sérum défibriné, on peut entretenir dans le cœur une circulation artificielle. Le sérum pénétrant ainsi dans le cœur droit s'oxygénera à travers les poumons, la petite circulation ayant été conservée et la respiration artificielle entretenant les échanges respiratoires. Le sérum oxygéné pénétrera dans le cœur gauche, et sous l'influence de la contraction cardiaque sera expulsé dans le système aortique réduit à l'artère carotide gauche et aux artères sous-clavières. L'artère carotide gauche reliée à une canule permettra l'expulsion du sérum au dehors. Les artères sous-clavières pourront l'une renfermer un thermomètre, l'autre être reliée à un manomètre à mercure ; on pourra varier les dispositifs pour obtenir le maximum de renseignements et l'inscription des phénomènes étudiés. •

Les difficultés de technique opératoire d'une part, le peu de survie du cœur ne permettent pas l'emploi courant d'une méthode de ce genre.

On attribuait la survie du cœur isolé des animaux à sang froid à une plus grande résistance de la vitalité du muscle cardiaque de ces animaux, comparativement à la résistance du muscle cardiaque des mammifères ; sans méconnaître qu'il y a dans cette explication une grosse part de vérité, il est indispensable néanmoins de la compléter par des raisons d'un autre ordre, dues à des dispositions anatomiques différentes dans les deux cas. Chez la grenouille en effet, les vaisseaux chargés d'entretenir le courant sanguin dans le muscle cardiaque et par conséquent de nourrir ce muscle, prennent naissance à l'intérieur du ventricule entre les piliers musculaires. Chez les mammifères, au contraire,

les artères coronaires chargées de l'entretien de la circulation intracardiaque naissent de l'aorte presque à son origine. Enfin il est démontré aujourd'hui que la circulation ne peut être maintenue dans les artères coronaires qu'à la condition que le courant sanguin soit abondant et maintenu sous une pression élevée.

C'est en ménageant cette disposition anatomique des artères coronaires d'une part, et en maintenant ensuite dans ces artères coronaires une circulation artificielle sous pression, que LANGENDORFF a pu obtenir la survie du cœur isolé de mammifère pendant plusieurs heures. *La méthode* de LANGENDORFF est une méthode pratique, et d'un usage assez courant aujourd'hui. Le dispositif expérimental, la technique opératoire et les résultats obtenus par l'emploi de cette méthode seront successivement exposés dans les chapitres qui suivent.

CHAPITRE II

Dispositif expérimental

Le dispositif expérimental décrit par LANGENDORFF paraît au premier abord assez complexe. Ce dispositif devait en effet répondre aux conditions suivantes :

Entretenir dans un cœur isolé, maintenu à une température constante, un courant de sérum oxygéné sous une pression élevée et à une température constante et voisine de celle de l'organisme.

Pour répondre au premier *desideratum*, constance de la température, LANGENDORFF a placé tout l'appareil dans un *bain-marie* A (fig. 1) chauffé au gaz dont la température est réglée aux environs de 38 degrés d'une façon stable par un régulateur au mercure. A une extrémité de ce bain-marie, il a réservé un *espace clos* en forme de bouteille renversée, entourée d'eau chaude de tous côtés qui constitue une chambre à température constante (B) où l'on placera le *cœur isolé* (C).

L'appareil destiné à lancer le courant de sérum oxygéné sous pression dans les artères coronaires, se compose de deux *flacons* (F) à tubulure latérale inférieure, surmontés chacun d'un *entonnoir à robinet* (E) dont le tube de débit

descend presque *jusqu'au fond du flacon*. A travers le bouchon en caoutchouc qui ferme chacun des flacons passe *un second tube (U)* qui s'arrête un peu au-dessous de l'épaule du flacon ; extérieurement ce tube est relié après courbure à *un robinet à trois voies (Ro)*.

De la tubulure inférieure de chaque flacon part *un tube en caoutchouc (Tu)* qui vient s'aboucher avec une des branches latérales d'*un tube à trois branches*, la branche médiane de ce tube étant en communication avec *la canule réservoir (Can)* qui se reliera au cœur ; en V se trouve sur le tube en caoutchouc *une vis à pression* permettant de limiter ou de suspendre l'écoulement du sérum.

Les flacons ainsi que les tubes d'évacuation sont plongés dans l'eau du bain-marie.

Les flacons communiquent extérieurement par le tube U avec *un robinet à trois voies (Ro)*, qui permet de les mettre en communication avec *un grand flacon P* dans lequel on entretient une pression de 100 millimètres de mercure environ, ce que l'on vérifie au manomètre M. La pression est obtenue et maintenue à l'aide du gaz oxygène fourni par *un tube d'oxygène sous pression*, tel que le livre actuellement le commerce. Le robinet à trois voies Ro est disposé de telle façon qu'on puisse à volonté faire communiquer une de ces voies avec l'extérieur. De telle sorte on pourra, lorsque tout l'appareil sera sous pression et en fonction par exemple, supprimer dans les flacons F la pression en fermant d'une part la vis V d'écoulement et en les faisant communiquer avec l'extérieur par l'intermédiaire du robinet Ro ; il deviendra possible alors en ouvrant le robinet (ro) de l'entonnoir E d'introduire une

nouvelle quantité de sérum dans le flacon si c'était nécessaire. On pourra également par un maniement inverse du robinet Ro faire communiquer le vase P avec l'extérieur et diminuer la pression au cas où elle serait trop élevée. En supprimant la communication avec l'extérieur, l'appareil se trouvera tout entier sous la pression déterminée.

Pour mettre l'appareil en train, on remplit de la quantité voulue de sérum oxygéné au préalable les flacons F ; on établit la pression et lorsque le liquide sort par le tube de la canule on ferme la vis V. Le bain-marie est porté ensuite à la température voulue.

On prépare le cœur, comme il sera indiqué plus loin, on le suspend à la canule (Can). Cette canule est surmontée d'un thermomètre qui indique la température exacte du courant de sérum traversant les coronaires.

Le cœur une fois suspendu est relié *au fil f*, à l'aide d'un hameçon que l'on pique dans la pointe du cœur. Le fil f transmet en passant sur la poulie rainée p les oscillations dues aux contractions du cœur, soit directement à *un style* qui enregistre les mouvements sur le papier fumé d'un cylindre enregistreur, soit à la membrane en caoutchouc d'un tambour de Marey en communication lui-même avec un tambour inscripteur.

Enfin on peut placer un vase qui recevra le sérum rejeté à chaque contraction par les veines coronaires ; ce sérum pourra au besoin être de nouveau oxygéné et versé dans les éprouvettes alimentant les flacons F.

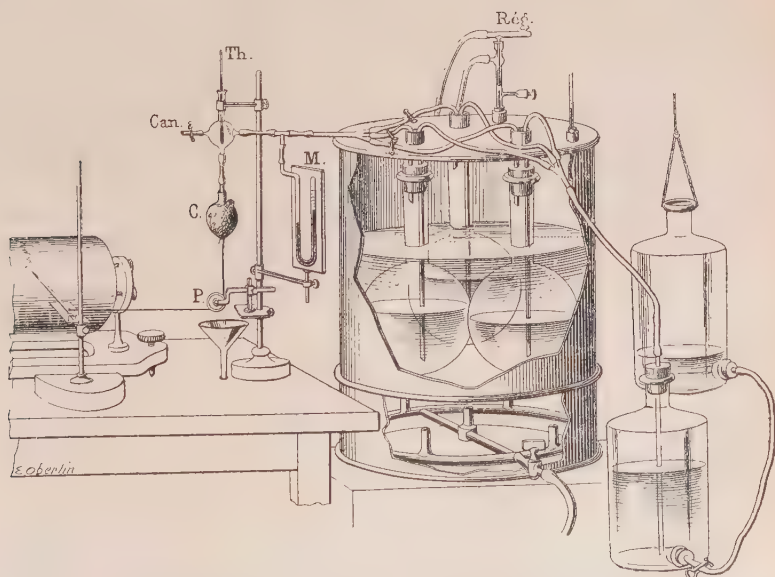
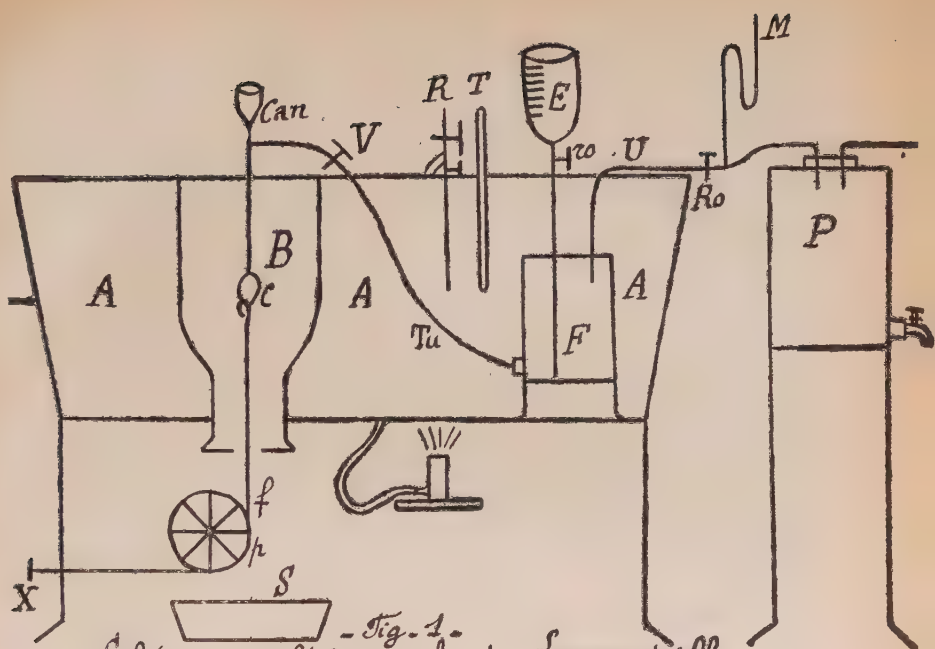
Le bain-marie est fermé par *un couvercle*, et la chambre du cœur B est également close supérieurement par une *plaque de mica*, de façon à permettre une égalité plus

grande et plus constante de température et d'humidité autour de l'organe en expérience.

La description que nous venons de fournir est une description schématique de l'appareil de LANGENDORFF. La construction de l'appareil a nécessité, en effet, pour en rendre le maniement commode un certain nombre de complications apparentes de détail sur lesquelles nous ne pensons pas devoir insister ici.

GOTTLIEB et MAGNUS ont apporté quelques modifications à l'appareil de LANGENDORFF. Ils ont en particulier transporté la chambre du cœur sur le côté du bain-marie, tandis qu'elle est centrale dans l'appareil primitif. Cette modification permet en mettant *une glace* sur le côté extérieur de surveiller les mouvements de l'organe de visu et rend la manipulation plus facile à l'opérateur. Pour compenser la perte de température produite par ce dispositif, la chambre du cœur n'étant plus entourée par l'eau du bain-marie que sur trois côtés, les auteurs ont ajouté un dispositif spécial pour maintenir d'une façon régulière et constante la température et l'humidité autour de l'organe en expérience. De même ces auteurs inscrivent les modifications de volume du cœur à l'aide d'une sonde cardiaque qu'ils placent dans le ventricule gauche. Nous ne pensons pas devoir insister davantage sur tous ces dispositifs susceptibles de varier beaucoup avec chaque expérimentateur suivant le degré de précision et le maximum de renseignements recherchés dans les expériences instituées.

L'appareil construit d'après les données de V. PACHON, *professeur agrégé, chef du laboratoire de physiologie de la*



Faculté de médecine de Paris, que nous avons employé dans nos recherches, et qui sert au laboratoire de Pharmacologie de la Faculté, construit sur le même principe que celui de LANGENDORFF, présente toutefois une simplification pratique, comme on peut le voir sur la figure ci-après (fig. 2).

Cet appareil comprend : 1^o *une étuve bain-marie* renfermant les ballons remplis de sérum. Ces ballons sont mis en communication d'une part avec un *grand flacon* de 10 litres contenant de l'oxygène maintenu sous une pression que l'on peut faire varier à volonté, en augmentant ou en diminuant la hauteur d'une colonne d'eau par le déplacement en hauteur du flacon réservoir relié au flacon à oxygène par une tubulure inférieure. En outre, les mêmes ballons sont reliés par une série d'ajutages en verre et de tubes en caoutchouc à un tube unique que l'on met en communication avec la canule réservoir à laquelle on suspendra le cœur.

2^o *Un support* sur lequel se trouvent fixés *une canule réservoir en verre* de la forme générale des canules à pression artérielle, mais d'un volume au moins double ; *un manomètre* à mercure mis en communication avec la canule réservoir par un ajutage en caoutchouc et donnant la pression sous laquelle le courant de sérum est lancé dans les artères coronaires ; *une poulie rainée* sur laquelle on fera passer le fil reliant la pointe du cœur au style inscripteur. La canule réservoir est surmontée *d'un thermomètre* qui donne la température du sérum au moment de la perfusion à travers les coronaires.

Cet appareil simplifié, d'un maniement plus commode

que celui de LANGENDORFF, permet un montage plus facile du cœur sur la canule réservoir, une observation directe du cœur de visu et facilite certaines opérations telles que le massage du cœur, son excitation électrique, etc.

L'expérience nous a d'ailleurs montré que l'on obtenait de la sorte des renseignements aussi précis qu'avec les autres appareils signalés plus haut. Des modifications nouvelles apportées par V. PACHON à son appareil ont permis depuis une précision plus grande par un dispositif spécial qui *supprime tout refroidissement du sérum employé pour la perfusion*.

Avant de terminer ce chapitre de dispositif expérimental, nous devons mentionner une méthode ingénieuse d'étude du cœur isolé signalée par le professeur J.-F. HEYMANS et par KOCHMANN et qui dans certains cas pourra être avantageusement employée (1).

Le professeur HEYMANS prend deux animaux de la même espèce (*chiens, chats, lapins*) l'un *vigoureux*, l'autre *petit*. Le grand animal fixé sur la table d'opération, on isole la carotide et la jugulaire du même côté, on introduit dans l'une et l'autre une canule. La canule de la jugulaire est reliée à un entonnoir renfermant du sérum de Ringer et l'entonnoir est fixé à un support. Ceci fait, on tue le petit animal par asphyxie, on isole son cœur et on introduit dans l'aorte une canule en verre que l'on maintient par une ligature. On suspend sur le même support que

1. J.-F. Heymans et Kochmann. *Une méthode nouvelle de circulation artificielle à travers le cœur isolé de mammifère*. Arch. de pharmacodyn. et therap., XIII, p. 379-386 (1904).

celui de l'entonnoir et au-dessus de celui-ci le cœur ainsi isolé, par la canule de verre. On relie la dernière canule aortique à la canule de la carotide du grand animal à l'aide d'un tube en caoutchouc, le tout rempli de solution de *Ringer*. On injecte par la jugulaire du grand animal une solution de peptone à 1/10, à raison de 0 gr. 3 de peptone par kilo d'animal ; de la sorte le sang du grand animal est rendu incoagulable. On enlève les pinces que pendant la préparation on avait placé sur la carotide et la jugulaire, et le cœur isolé se trouve ainsi intercalé dans la circulation du grand animal. Le courant sanguin de la carotide est lancé dans les coronaires du cœur isolé et au bout de peu d'instant celui-ci se met à se contracter de nouveau. Au sortir des veines coronaires, le sang qui a alimenté le cœur isolé est expulsé et tombe dans l'entonnoir placé au-dessous pour rentrer dans la circulation générale du grand animal où il s'oxygène au contact des poumons, et où il se mettra au niveau de la température du corps. Ce procédé permet donc d'obtenir ainsi une circulation artificielle dans un cœur isolé de sang normal oxygéné et sous pression normale.

On peut encore sur le cœur isolé lier les veines caves, la cavité de l'oreillette droite est ainsi close du côté de l'extérieur ; puis lier l'artère pulmonaire droite et enfin placer une canule dans l'artère pulmonaire gauche qu'on relie par l'intermédiaire d'un tube en caoutchouc à la veine jugulaire du grand animal. De la sorte, le sang sortant des veines coronaires sera chassé par l'oreillette dans le ventricule droit et par ce dernier dans la jugulaire du grand animal.

On supprime ainsi l'entonnoir et le cœur isolé est complètement intercalé dans la circulation du grand animal.

Il n'y a plus qu'à placer sur le cœur isolé les appareils destinés à transmettre les divers mouvements du cœur aux styles du cylindre enregistreur.

Pour des expériences de longue durée, on peut enfermer le cœur isolé et l'entonnoir dans une étuve à parois de verre dans laquelle on maintiendra une température constante, et une atmosphère humide par les procédés usuels.

On peut de la sorte, non seulement étudier l'action exercée sur le cœur isolé par une substance médicamenteuse ou toxique, mais on peut encore étudier simultanément sur le grand animal les modifications de la pression artérielle par exemple, sous l'influence de la même substance.

Tels sont les divers dispositifs utilisés pour l'étude du cœur isolé.

CHAPITRE III

Technique opératoire

Trois points sont à examiner au sujet de la technique à suivre dans l'étude du cœur isolé : 1° *La technique opératoire proprement dite, c'est-à-dire le procédé suivi pour isoler le cœur* ; 2° *le choix de sérum à employer pour la perfusion du cœur isolé* ; 3° *les conditions normales de la contraction cardiaque et les formes anormales qu'elle peut présenter.*

1° **Technique opératoire.** — LANGENDORFF recommande plus particulièrement comme animal d'expérience *le chat*, mais on peut utiliser également *le lapin* ou *le chien*, en prenant garde que le cœur de ces derniers animaux est plus impressionnable. On anesthésie l'animal choisi soit par le chloroforme, soit par l'éther. L'animal endormi est étendu et fixé à la table d'opération. On isole les carotides et on place sur leur trajet une canule par laquelle on recueille le sang de l'animal que l'on saigne dans un récipient ou mieux encore dans les tubes d'un appareil à centrifugation ; on pousse la saignée aussi loin que possible, de façon à recueillir le maximum de sang. La saignée terminée, on ouvre rapidement la cage

thoracique de l'animal qui a cessé de respirer, en sectionnant largement à droite et à gauche les côtes, et on enlève le bouclier sternal ainsi formé, on ouvre le péricarde, on isole l'aorte sur une assez grande longueur. On fait une boutonnière à l'aorte et on introduit rapidement une canule en verre que l'on pousse avec précaution et pas trop loin, car il faut éviter de boucher avec la canule l'origine des artères coronaires qui naissent assez près du cœur. On ligature l'aorte sur la canule d'une façon solide, on isole le cœur complètement des vaisseaux et on l'enlève à l'aide de la canule à laquelle on l'a fixé. Il ne reste plus qu'à le suspendre à la canule réservoir de l'appareil à laquelle on le maintient par une nouvelle ligature solide. On sectionne l'oreillette droite pour faciliter l'écoulement du sérum perfusé rejeté par les veines coronaires. Un point important dans la manipulation qui précède, c'est d'éviter l'introduction de bulles d'air dans le cœur, ce qui déterminerait un arrêt immédiat ou rapide. Pour arriver à ce résultat, on soulève légèrement l'aorte avec le fil qui servira à faire la ligature sur la canule. Avant de faire la boutonnière aortique on prend soin d'employer une canule remplie de sérum artificiel et reliée à un petit entonnoir surélevé de façon à pouvoir exercer une légère pression sur le liquide et à établir un léger courant passant au travers de la canule. On fait alors la boutonnière et l'on introduit dans l'aorte la canule ainsi chargée aussi rapidement que possible. On est ainsi assuré de n'introduire aucune bulle d'air.

Naturellement, l'isolement de l'aorte et sa fixation sur

la canule doit être très rapidement fait, et toute cette opération ne doit pas durer plus de une à deux minutes.

2° **Choix du sérum.** — Le sérum que recommande Langendorff est un mélange du sérum naturel défibriné et de sérum artificiel.

Le sang provenant de la saignée de l'animal recueilli spécialement ainsi qu'il a été indiqué est défibriné aussitôt. Nous savons en effet que semblable opération est facile, que la coagulation du sang de lapin en particulier est très rapide et que l'on peut isoler le sérum du caillot produit et des éléments figurés par centrifugation. On peut employer également la méthode recommandée par CAMUS consistant à centrifuger le sang aussitôt sa sortie des vaisseaux.

Le sérum ainsi obtenu est mélangé à du sérum artificiel, solution de *Ringer* ou de *Locke*, dans la proportion d'une partie de sérum pour deux parties de solution. Dans le mélange ainsi obtenu, on fait barboter un courant d'oxygène ; on a ainsi un sérum oxygéné que l'on introduit dans les flacons de l'appareil à circulation artificielle.

On peut également utiliser comme liquide de perfusion le liquide de *Ringer* ou celui de *Locke*.

Le sérum de *Ringer* est une solution renfermant du chlorure de sodium, du carbonate de soude, du chlorure de calcium et du chlorure de potassium. Cette solution se prépare en mélangeant 100 centimètres cubes d'une solution de chlorure de sodium à 0,75 0/0, 5 centimètres cubes de carbonate de soude à 0,5 0/0, 5 centimètres cubes

de chlorure de calcium à 0, 25 0/0, et 1 centimètres cube de chlorure de potassium à 1 0/0.

Le sérum de Locke est une solution composée des mêmes principes plus du glucose, sa formule est :

Chlorure de sodium.....	17 gr.
Chlorure de potassium.....	0 gr. 50
Chlorure de calcium.....	0 gr. 40
Bicarbonate de soude.....	0 gr. 40
Glucose.....	2 gr.
Eau.....	1.000 cmc.

Ces sérums artificiels sont en effet les seuls qui puissent entretenir la vitalité de la fibre musculaire cardiaque; tel de ces éléments pris séparément peut, employé seul, déterminer des activités différentes inhibitrices tel le potassium (PACHON) ou excitantes, et ce n'est que l'association de ces divers principes qui permet une action synergique se rapprochant le mieux des données normales.

3^e Conditions normales d'observation du cœur isolé. — Le cœur aussitôt mis en place paraît inerte, il est blême et comme endormi, mais dès le début de la perfusion coronaire il prend de suite de la couleur, devient rouge et son activité se manifeste déjà nettement. Toutefois il faut remarquer que si le cœur entre en contraction dès que la circulation est établie dans les coronaires, les contractions qui ont lieu ainsi au début sont la plupart du temps irrégulières. On assiste même assez souvent au commencement, à une période d'accélération très manifeste, voire même à une période de tachycardie très prononcée, tachycardie presque toujours fortement arythmi-

que. Ce tumulte du cœur est tel souvent qu'il est difficile sinon impossible de prendre une inscription, la rapidité des mouvements du style ne le permettant pas. Ce tumulte désordonné se calme ordinairement au bout de une ou deux minutes, puis on assiste progressivement et souvent même subitement à la régularisation complète des contractions cardiaques. C'est une période de début de ce genre que l'on peut retrouver indiquée dans le commencement du tracé de l'expérience (Fig. 9). Il arrive même parfois que le cœur, après s'être régularisé, présente de nouveau une phase de tachycardie arythmique quelques instants très courts après la régularisation. C'est un point important à mettre en évidence, car cette période secondaire de tachycardie pourrait coïncider parfois avec le début du passage du sérum médicamenteux étudié et il ne faudrait pas y voir une conséquence de l'action de la substance.

Il arrive aussi parfois que la période de tachycardie au lieu d'être suivie d'une période de régularisation parfaite, se trouve remplacée par une série régulière de contractions alternantes, groupées périodiquement. Cet état peut durer assez longtemps, voire même une heure. On peut, lorsque cet état est devenu constant, utiliser le cœur pour une recherche spécifique.

Il faut dire que dans la grande majorité des cas, la régularisation immédiate des pulsations cardiaques est suivie le plus souvent d'une diminution passagère dans la fréquence et l'amplitude des contractions, état qui peut rester stationnaire quelque temps. Il y a avantage à attendre la reprise normale des contractions cardiaques pour réta-

blir la perfusion du sérum à étudier. Dans certains cas, il y aura lieu, lorsque cette diminution paraîtra trop subite, de vérifier si elle n'est pas due à la présence de petits caillots dans les coronaires, caillots que l'on pourra chasser en augmentant l'intensité de la perfusion ou bien en faisant un léger massage du cœur.

Nous ne pensons pas devoir entrer plus avant dans l'exposé des modifications que peut présenter un cœur isolé au début de la circulation artificielle. Nous avons signalé les cas les plus fréquents ; et il est indispensable de tenir compte dans chaque expérience du rôle que peut jouer la sensibilité plus ou moins grande de l'animal.

Quoi qu'il en soit, il y a avantage à n'employer que des animaux jeunes et vigoureux, le cœur de ces animaux produisant le maximum de travail. Un cœur bien préparé dans ces conditions bat souvent plusieurs heures.

Mais étant donné qu'un cœur normal peut, comme nous l'avons vu, présenter des modifications de rythme et d'énergie dès le début de l'expérience, il n'est pas inutile de se demander quelles sont les conditions exactes dans lesquelles il faut se placer pour pouvoir tirer une conclusion certaine de l'examen des tracés obtenus.

On peut répondre, d'accord avec les auteurs qui ont utilisé ce mode de recherche que :

1° Si, après le *passage d'un courant de sérum médicamenteux ou toxique*, il y a modification dans l'activité cardiaque, et que cette modification disparaisse sous l'influence d'un courant de sérum normal, si on peut en outre répéter le même phénomène à une ou deux reprises, on peut

considérer que la modification enregistrée est bien due au sérum toxique ;

2° Quand après *la perfusion du médicament ou du toxique*, il y a augmentation dans la fréquence et l'amplitude des contractions cardiaques, et que cette période n'est pas de trop courte durée, on peut en toute vraisemblance l'attribuer à l'action du toxique, car il est rare de voir un semblable phénomène s'établir spontanément sur un cœur normal.

3° Quand, au contraire, on constate dans les mêmes conditions une diminution dans l'énergie et la fréquence de l'activité cardiaque, il ne faut conclure à l'action du toxique que sous toutes réserves. La conclusion en faveur de l'action du toxique ne peut être certaine qu'autant que le passage de sérum normal rétablira le travail primitif du cœur, à moins que cette diminution de l'activité cardiaque ne se présente d'emblée comme très caractéristique.

Dans la plupart des cas, l'action exercée par une substance médicamenteuse ou toxique agit d'une façon très caractéristique, et l'inspection des tracés cardiaques fournit des renseignements très précis. Mais souvent aussi l'interprétation des résultats d'expérience présente quelques difficultés, et l'on ne pourra se former une opinion certaine qu'après l'examen de tracés plus ou moins nombreux obtenus dans les mêmes conditions ou dans des conditions variées.

CHAPITRE IV

Nos connaissances actuelles sur l'action des médicaments sur le cœur isolé de mammifère

L'action des substances médicamenteuses sur le cœur isolé de mammifère a déjà été l'objet de quelques recherches intéressantes, parmi lesquelles nous devons signaler les travaux en particulier de KARL HEDBOM (1), et de GAETONO VINCI (2). Sans entrer dans le détail des protocoles d'expériences de ces auteurs, nous pensons qu'il est indispensable de donner une analyse critique de leurs travaux, qui confirment certains points déjà entrevus et que l'étude du cœur isolé pouvait seule mettre en évidence.

Ces divers travaux portent sur l'action exercée par l'*atropine*, la *digitaline*, la *vératrine*, la *physostigmine*, la *caféine*, le *choral*, l'*aconitine*, la *quinine*, la *strychnine*,

1. Karl Hedbom. *Ueber edie Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolirte Säügethierkerz*. Skand. Arch. f Physiol., 1889, t. VIII, p. 147-168, 169-222. — T. IX, p. 1-72.

2. Gaetono Vinci. *Azione della morfina eidi alcuni suoi derivati sul cuore isolato di mammitero*. Arch. pharmacod. et therap., 1907, t. LVII, p. 5.

la pilocarpine, la cocaïne, sur le cœur isolé de mammifère.

I. — ATROPINE

L'atropine supprime l'action inhibitrice exercée par les pneumogastriques sur le cœur et son effet porte sur les terminaisons périphériques du vague ; tel est le fait qui domine l'exposé de l'action cardiaque de cet alcaloïde.

Il paraissait donc intéressant d'essayer l'action de l'*atropine* sur un cœur isolé de ses connexions nerveuses. Les expériences faites par HEDBOM sont concluantes, et confirment les faits démontrés depuis SCHIFF. L'*atropine* à faibles doses (en solution dans le sérum dans les proportions de 1/100.000 à 1/40.000) n'exerce pas l'effet bien marqué sur le cœur isolé de chat et de lapin. Le nombre des pulsations cardiaques qui était dans les expériences publiées de 156 et de 144 à la minute sont au nombre de 148 et de 136 après la passage de la solution d'atropine dans les coronaires ; ces expériences ont été effectuées sur des cœurs de chat. L'action de l'*atropine* s'exerce donc bien sur les nerfs extrinsèques du cœur.

Si l'on injecte toutefois directement dans les coronaires des solutions plus concentrées d'atropine en injectant directement dans la canule supportant le cœur un volume de solution correspondant à 2 ou 300 gouttes, et à environ 1 centigramme d'alcaloïde, on voit à la suite de cette injection en même temps qu'une accélération des pulsations, une augmentation de l'amplitude des contrac-

tions, qui apparaissent nettement à chaque injection (1) et durent environ trois minutes.

Pour HEDBOM ces phénomènes sembleraient devoir être considérés comme la conséquence d'une accélération du courant circulatoire dans les vaisseaux sanguins, exercée par l'atropine; mais ajoute-t-il, il est très vraisemblable d'admettre que l'action des doses élevées relève pour une part d'une excitation directe exercée sur les centres moteurs du cœur.

Il nous semble difficile de pouvoir tirer une conclusion de ces derniers faits, pour le moment; il eût été intéressant de savoir si semblable phénomène était possible à réaliser sur le cœur d'une autre espèce animale plus sensible à l'atropine. Il est *a priori* assez vraisemblable en effet de ne voir là qu'un cas particulier, quand on songe à la résistance du cœur de lapin dans l'intoxication atropinique et aux particularités spécifiques du vague chez cette espèce animale.

II. — DIGITALINE

Les recherches qui ont été faites sur la *digitaline* ne présentent jusqu'ici qu'un intérêt très relatif. Les auteurs ont employé en effet dans ces recherches la *digitalinum*

1. Ces expériences ont été faites sur des cœurs de lapin; la sensibilité très variable des diverses espèces animales à l'action de l'*atropine*, et la grande indifférence du lapin en particulier vis-à-vis de cette substance doit certainement être prise en considération dans l'examen des protocoles des diverses expériences publiées.

amorphum purum de Merck. Les protocoles et les tracés publiés rappellent évidemment mais d'une façon assez vague l'effet pharmaco-dynamique de la digitale si bien déterminée par FRANÇOIS FRANCK.

Il est regrettable que ces auteurs n'aient pas cru devoir employer un produit pur et de composition définie. Nous ne retiendrons des expériences publiées que le titre du sérum médicamenteux utilisé. Le titre de ce sérum variant de 1 pour 83.000 à 1 pour 33.000. Nous montrons dans les recherches originales que nous publions plus loin combien le cœur isolé de lapin est sensible à la *digitaline* et que des doses infinitésimales de *digitaline cristallisée chloroformique*, type NATIVELLE, déterminent chez lui tous les phénomènes classiques dus à ce glucoside. Des sérums titrant 1 millionnième de *digitaline cristallisée* sont déjà actifs sur le cœur de lapin et un sérum titrant 1 pour 385.000 environ est très rapidement toxique. Nous ne pensons donc devoir insister davantage dans ce chapitre, et pour ces raisons, sur les effets déterminés par la *digitaline* sur le cœur isolé de lapin.

III. — VÉRATRINE

La vératrine (chlorydrate) aux doses variant de 1 pour 200.000 à un 1 pour 150.000, s'est toujours montrée très active sur le cœur isolé de lapin.

Sous l'influence de petites doses, *la vératrine* détermine toujours primitivement une augmentation marquée de l'amplitude des contractions cardiaques ; cette augmen-

tation n'est toutefois que passagère, et elle fait place par la suite à une diminution progressive de l'amplitude des mêmes contractions.

Au début, généralement, *la vératrine* diminue la fréquence des contractions cardiaques, parfois même on peut constater également des arrêts, des pauses du cœur. Il semble que ces phénomènes résultent d'une excitation ou d'une impressionnabilité particulière des centres modérateurs intracardiaques. Toutefois, à ce ralentissement initial des pulsations succède une reprise du cœur, et une accélération des contractions, fait déjà mis en évidence par BEZOLD et HIRT mais non retrouvé par LUSSATER.

Enfin, on assiste ensuite à une période d'irrégularité dans l'amplitude et dans le rythme des contractions cardiaques, caractérisée par des pauses plus ou moins longues, et la formation de pulsations couplées. Il n'est pas rare d'assister à une reprise secondaire du cœur, et à une accélération prémortelle.

Pendant toute la durée de l'action de la vératrine, le cœur se rétracte, et c'est sans doute à ce phénomène que doit être attribuée la diminution de l'amplitude des contractions de la deuxième phase de l'intoxication.

IV. — PHYSOSTIGMINE

Il est difficile de préciser l'action de *la physostigmine* sur le cœur isolé. Les résultats obtenus jusqu'ici montrent seulement avec certitude que la *physostigmine* détermine toujours une augmentation de l'énergie cardiaque à

petites doses, et qu'à haute dose elle amoindrit cette énergie.

Quant à l'accélération des pulsations cardiaques que l'on a signalée et qui varie beaucoup suivant les cas, il n'est pas encore possible d'en préciser la raison. Dans certaines circonstances, la *physostigmine* provoque également de l'arythmie, mais elle semble cependant régulariser un cœur primitivement arythmique. Le cœur se rétracte progressivement sous l'influence de la *physostigmine* et il meurt en systole. Cet état et les variations d'énergie du cœur pendant l'intoxication semblent dus à une action directe exercée par la *physostigmine* sur le muscle cardiaque.

Telles sont les conclusions à tirer des faits actuellement publiés ; dans tous les cas les doses employées variaient de

$$\frac{1}{250.000} \text{ à } \frac{1}{100.000}$$

V. — CAFÉINE

A la dose de 1 pour 10.000 à 1 pour 2.000, la *caféine* exercerait toujours d'une façon constante et très nette une accélération du nombre des contractions cardiaques ; son influence sur l'augmentation d'énergie de la contraction est moins constante ; dans la plupart des cas elle est manifeste et dans certains cas elle est même très prononcée. L'action de la *caféine* semble s'exercer directement sur la fibre musculaire ; toutefois cette action sur la fibre musculaire ne serait pas, suivant HEDBOM, seule en jeu et il faudrait vraisemblablement aussi admettre comme cause secon-

daire, l'influence que la caféine exercerait sur la circulation des coronaires dont elle augmenterait la vitesse.

Dans quelque cas *la caféine* a exercé une action régularisatrice sur le cœur primitivement arythmique.

VI. — CHLORAL

Pour remarquer une action manifeste du *chloral* sur le cœur isolé de lapin, les expériences ont montré qu'il fallait agir avec une solution déjà concentrée, correspondant au titre de 1 pour 1.000. L'influence d'une solution à 1 pour 2.000 est presque nulle.

L'action constante exercée par *le chloral* se traduit toujours par une diminution marquée du nombre des pulsations cardiaques ainsi qu'une chute de l'amplitude des contractions. Ces faits ne font que s'accroître avec la dose de *chloral*, c'est-à-dire pour des solutions à 1 pour 500 et à 1 pour 300.

Cette action paralysante du *chloral* semble intéresser directement et primitivement la fibre musculaire ainsi que les centres intracardiaques. C'est ainsi que l'ésérine et la caféine réveille l'énergie cardiaque, en augmentant de nouveau l'amplitude des contractions, parfois même d'une façon très marquée, chez un cœur très touché par le *chloral*; dans ce cas cependant il n'y a pas de modifications subséquentes sur le rythme des contractions.

Enfin, il arrive parfois qu'au début de l'influence du *chloral*, il se manifeste une accélération des pulsations cardiaques sans modification apparente de l'amplitude des contractions. Ce n'est là, en tous cas, qu'un phénomène de

courte durée, et bientôt l'action typique du *chloral* se déclare avec évidence :

VII. — ACONITINE

Des résultats d'expérience publiés par Hedbom au sujet de l'*aconitine*, nous retiendrons les faits suivants : à la dose de 1 pour 5.000.000, l'*aconitine* manifeste déjà son action par une légère accélération cardiaque. La plus petite dose mortelle varierait entre 1 pour 1.400.000 et 1 pour 1.500.000. Pour des doses plus fortes la mort survient.

En 7 m.	avec 1	pour 1.428.000
5 m.	« 1	« 1.000.000
2 m. 44 s.	« 1	« 500.000
3 à 4 m.	« 1	« 100.000
1 m. 5 s.	« 1	« 100.000

Il nous paraît difficile de discuter les résultats de l'auteur, car son opinion semble établie sur la considération de l'action globale de l'*aconitine* ; les phénomènes cardiaques sont insuffisamment dissociés.

Les tracés publiés confirment notre opinion. Nous ne pensons pas devoir insister davantage sur ces phénomènes spéciaux de l'*aconitine* que nous reproduisons et analysons plus loin.

VIII. — QUININE

On peut dire que le *chlorhydrate de quinine* à doses élevées (1 pour 10.000 à 1 pour 2.000) détermine ordinairement

une diminution du nombre des pulsations et un abaissement de l'amplitude des contractions pouvant être très prononcé. Souvent on remarque également des irrégularités, des pulsations couplées ou bigémisées, des pauses demi-systoliques. Comme tous les poisons musculaires, la quinine manifeste son action d'une façon fixe, sans rapport direct la plupart du temps avec le plus ou moins de durée de l'influence de médicament ; souvent la *quinine* augmente la circulation coronaire, mais cet accroissement de vitesse du courant sanguin, n'influence que peu ou point les phénomènes qu'elle détermine. Un courant de sang normal régularise l'activité cardiaque d'un cœur intoxiqué par la *quinine*.

IX. — STRYCHNINE

Le rythme cardiaque est diversement influencé avec la *strychnine*, suivant les doses employées. De petites doses (1 pour 133.000) sont sans influence, à la dose de 1 pour 66.000 il y a diminution du nombre des pulsations, tandis qu'avec une dose plus élevée (1 pour 42.500 à 1 pour 20.000) il y a nettement, tout au moins à la période de début, de l'accélération ; enfin une dose très élevée (1 pour 10.000) diminue le nombre des pulsations.

L'amplitude des contractions cardiaques est ordinairement augmentée avec des doses relativement élevées de strychnine (1 pour 40.000, à 1 pour 20.000) et fortement diminuée, d'une façon durable, avec les doses très élevées (1 pour 10.000).

Des expériences plus nombreuses demandent à être fai-

tes pour préciser davantage cette relation des doses, et interpréter l'action de *la strychnine*.

X. — PILOCARPINE. — COCAINE

Les quelques expériences publiées au sujet de ces deux alcaloïdes ne permettent que de fixer quelques points utiles à connaître mais encore insuffisamment étudiés.

La pilocarpine ne détermine aucun phénomène appréciable à la dose de 1 pour 20.000. Une solution à 1 pour 10.000 ralentit le rythme cardiaque, mais ce ralentissement n'est que passager et est suivi d'une accélération naturelle. Il arrive aussi que la période de ralentissement soit parfois précédée d'une période d'accélération.

Quant à l'action de *la cocaïne*, il nous semble difficile de tirer même une simple déduction des deux observations publiées ; nous retiendrons uniquement à titre documentaire le titre des sérums utilisés qui ont varié de 1 pour 10.000 à 1 pour 5000.

*
* *

Tels sont les principaux résultats actuellement connus au sujet de l'étude de l'action des substances médicamenteuses sur le cœur isolé de mammifère. Nous n'avons pas voulu à dessein, entrer dans la critique des faits énoncés au sujet de l'interprétation de ces actions diverses. Le nombre d'expériences nous paraît encore insuffisant sauf peut-être pour une ou deux substances telles que *la digitaline* ou *l'aconitine*, pour pouvoir retirer de l'inter-

prétation des expériences une conclusion bien établie. Tous les faits publiés demandent à être contrôlés et ce ne peut être qu'après un contrôle rigoureux et plusieurs fois répété dans des mêmes conditions expérimentales, qu'on aura le droit de tenter une explication. Le cœur isolé est un réactif très délicat, dont la sensibilité peut déjà varier à l'état normal dans certaines conditions non définies comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, et sans que nous en connaissions la cause (*phénomènes idiosyncrasiques*), il est donc indispensable de demander à des expériences nombreuses des éclaircissements sur certains points qui peuvent encore en apparence sembler contradictoires. Plus un réactif est sensible, plus il faut déterminer les limites et les conditions de son emploi ; c'est le cas pour le cœur isolé de mammifère.

CHAPITRE V

Recherches expérimentales sur l'action cardiaque de quelques substances médicamenteuses

Les expériences que nous avons faites sur le cœur isolé de lapin ont trait à l'action exercée par les substances suivantes : alcool, antipyrine, salicylate de soude, extrait de digitale et digitaline, extrait de muguet, strophantine et aconitine.

Dans toutes ces expériences, nous avons employé comme sérum la *solution de locke* oxygénée. A la traversée du cœur, cette solution était à la température de 35 degrés et la perfusion avait lieu sous une pression variant de 3 à 5 centimètres de mercure.

Les animaux étaient saignés sans anesthésie préalable.

I. — ALCOOL

Les considérations qui nous ont guidées dans l'étude de l'alcool sur le cœur isolé sont avant tout d'ordre technique. L'essai sur le cœur isolé de préparations galéniques à base d'alcool nous avait montré que les phénomènes

résultant de l'action de la substance médicamenteuse, se trouvaient souvent masqués d'une façon plus ou moins nette. Ces modifications dans l'apparition des phénomènes attendus, non conformes à l'activité de la substance médicamenteuse essayée, nous ont paru devoir être en rapport en apparence avec la quantité d'alcool renfermée dans la préparation. Il y avait donc là un point de technique à élucider.

Les résultats qui suivent montreront le bien-fondé de l'opinion que nous nous étions primitivement faite ; ils nous permettent de conclure que chaque fois que l'on voudra essayer soit une teinture ou tout autre préparation à base d'alcool, il y aura intérêt à se débarrasser de l'alcool aussi complètement que possible et de n'agir qu'avec l'extrait obtenu repris par l'eau.

I. — Sous l'influence de doses massives d'alcool (20 pour 1000), on constate une diminution d'emblée de l'énergie cardiaque avec un ralentissement prononcé. Ces phénomènes s'amendent et disparaissent sous l'influence de la perfusion de sérum normal.

II. — Un sérum de Locke alcoolisé dans la proportion de 10 pour 1000, détermine encore une diminution de l'énergie cardiaque avec ralentissement progressif des battements, puis peu de temps avant la mort du cœur on constate une reprise avec accélération et le cœur s'arrête contracturé. Sous l'influence d'une excitation, on obtient une détente du muscle, mais cette détente est passagère et le ventricule se contracture de nouveau.

III. — Pour une dose d'alcool de 4 pour 1000, les phéno-

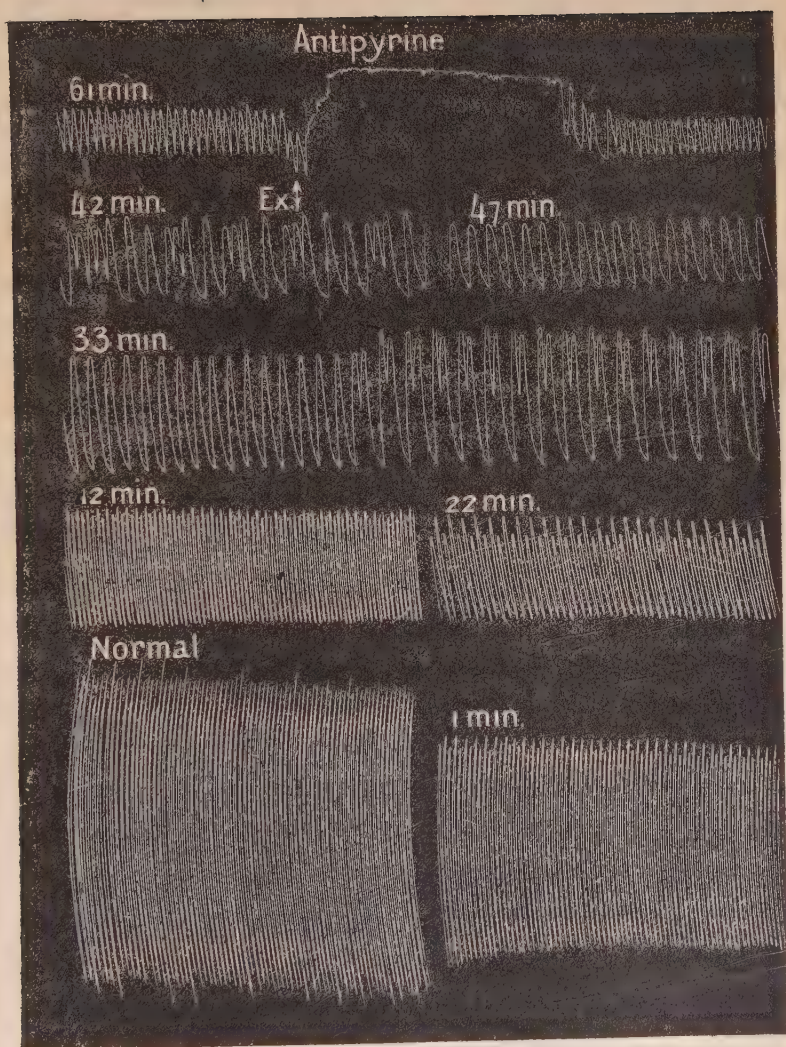


Fig. 3. — Antipyrine. Cœur isolé de lapin.
 Tracés non réduits ; 14 millimètres = 1 seconde ; multiplication au dixième.
 Dose : 0 gr. 60 pour 1000 cm³ serum.

mêmes demeurent les mêmes, ils se succèdent simplement avec une lenteur plus grande.

IV. — Avec une dose d'alcool de 2 pour 1000, l'énergie n'est pas atteinte au début, on constate un ralentissement portant plus particulièrement sur la diastole ventriculaire.

L'action prolongée de l'alcool à cette même dose détermine ensuite *une accélération*, avec diminution compensatrice dans l'amplitude des contractions qui peu à peu deviennent irrégulières.

II. — ANTIPYRINE

Pour obtenir avec *l'antipyrine* des phénomènes dissociés sur le cœur, il faut arriver à des doses relativement élevées, à des doses moindres telles que 0 gr. 25 à 0 gr. 40 pour 1.000 de sérum, le phénomène dominant est une diminution régulière de l'énergie cardiaque, accompagnée parallèlement d'un ralentissement progressif des battements cardiaques. Ces phénomènes s'accroissent jusqu'à l'arrêt du cœur.

Avec une dose de 0 gr. 60 pour 1.000 de sérum, l'énergie cardiaque est presque immédiatement touchée. L'amplitude des contractions décroît d'une façon progressive et assez rapide, elle n'atteint même plus au bout de huit minutes la moitié de l'amplitude des contractions normales (voir fig. 3). Arrivé à cet état, le cœur qui n'a pas depuis le début présenté de modification dans son rythme, demeure très régulier pendant un temps encore assez long ; à partir de cette période jusqu'au moment de la mort du cœur, la valeur de l'énergie cardiaque ne se modi-

fie plus beaucoup. Ce n'est guère qu'à partir de la vingtième minute que se déclarent des modifications dans le rythme cardiaque. Les pulsations se ralentissent de moitié, puis par compensation il y a pendant quelques instants légère augmentation de l'énergie, bientôt suivie de phénomènes arythmiques ; systoles avortées, pulsations accouplées avec, entre ces divers états, des périodes d'accalmie du cœur et de régularisation dans son rythme. A la suite de cette période arythmique, le cœur rentre dans le calme, les pulsations sont très ralenties et l'énergie demeure peu au-dessous de la hauteur à laquelle nous l'avons signalée plus haut. Il semblerait exister une période prémortelle d'accélération, puis le cœur meurt en systole. A cette période d'accélération, le cœur a demi contracturé demeure excitable et sous l'influence d'une excitation électrique de faible intensité on détermine un tétanos cardiaque de quelques secondes puis le cœur reprend son rythme.

III. — SALICYLATE DE SOUDE

Sous l'influence du *salicylate de soude* (0 gr. 60 par litre de sérum), on ne peut trouver qu'une perte progressive d'énergie cardiaque avec perte du tonus musculaire. Ce qui est bien en faveur de cette manière de voir, c'est que la perfusion de sérum normal permet au cœur de reprendre son tonus et son énergie. Toutefois l'influence persistante du *salicylate* détermine du ralentissement et une perte d'énergie progressive. La mort survient en systole (voir fig. 4).

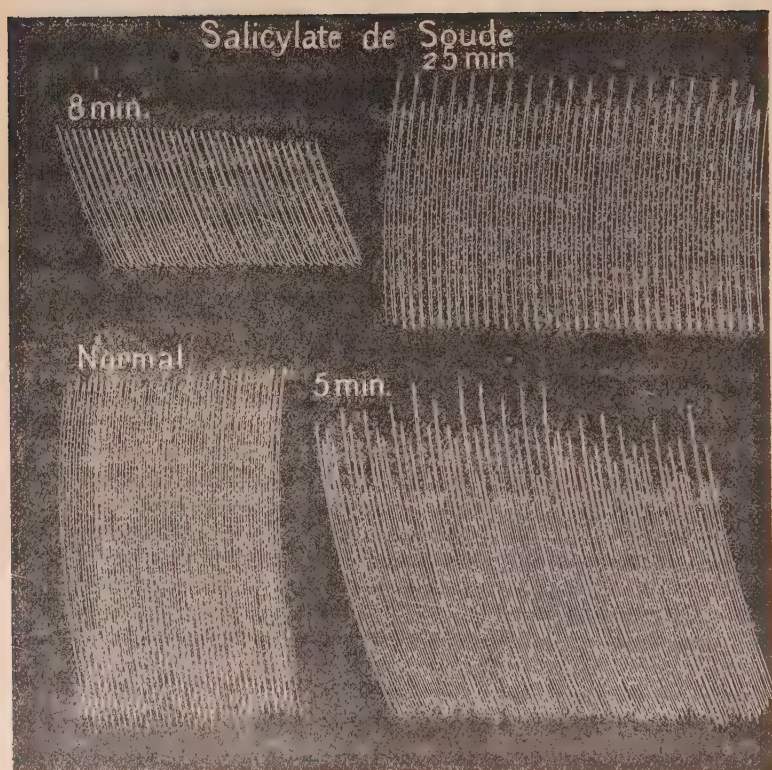


Fig. 4. — Salicylate de soude. Cœur isolé de lapin.
 Tracés non réduits ; 14 millimètres = 1 seconde ; multiplication au dixième.
 Dose : 0 gr. 60 par 1000 cm³ de sérum.

VI. — DIGITALE

I. — *Digitaline*. — Parmi les essais de *digitaline* que nous avons faits, avec la *digitaline cristallisée chloroformique* de NATIVELLE, en prenant des doses variant de 0 gr. 0003 à 0 gr. 006 par litre de sérum, nous avons obtenu dans tous les cas la série des phénomènes classiques mis en lumière par FRANÇOIS FRANK. Certains de ces tracés se particularisent par une durée plus ou moins prolongée de l'une ou de l'autre période. Dans le tracé intégral que nous publions, obtenu sous l'influence d'une dose massive (0 gr. 006, par litre de sérum), nous retrouvons une phase très remarquable d'augmentation d'énergie cardiaque suivie d'une période de tachycardie régulière, puis arythmique, mais sans perte moyenne d'énergie puis une arythmie persistante avec faux pas du cœur et systoles avortées. Enfin, à la phase ultime, contractions accouplées avec le même type arythmique, puis arrêt définitif des ventricules, les oreillettes persistant à battre.

Le myocarde demeure excitable et le muscle cardiaque se rétracte progressivement et d'une façon continue jusqu'au maximum de contraction où il devient totalement inexcitable. Concurrément, les oreillettes se sont arrêtées avant la contraction définitive ventriculaire (fig. 5).

Le cœur isolé permet de mettre en évidence ce fait tout particulier qui avait été interprété d'une façon différente par les expérimentateurs et en particulier par YERNAUX (1)

1. Yernaux. *Arch. int. de pharmacodyn. et therap.*, 1908.

au sujet de l'arrêt et de la mort du cœur du lapin digitaliné.

Le cœur de cet animal sous l'influence de doses fortes s'arrête subitement en diastole, mais contrairement à ce que l'on pensait, il n'est pas encore mort est dans certains cas, sous l'influence des modifications thermiques et mécaniques, le ventricule peut retrouver une partie de sa vitalité et fournir de nouveau une série de contractions pour s'arrêter ultérieurement en systole, dur, contracté, inexcitable. En définitive, le cœur du lapin se conduit exactement comme le cœur de tous les mammifères, d'ailleurs sous l'influence de doses plus faibles (0 gr. 003 par litre) on peut voir la période arythmique se prolonger et se produire des périodes de contractions systoliques, la mort arriver en systole contracturée, tout comme ces faits ont été mis en évidence sur les tracés classiques publiés de FRANÇOIS FRANCK au sujet de la mort du cœur du chien. *Digitaline* (v. fig. 6).

II. — *Digitale*. — Sous l'influence de l'extrait fluide de digitale préparé de telle façon que 1 gramme d'extrait corresponde à 1 gramme de plante fraîche, le cœur isolé de lapin fournit très exactement toutes les phases caractéristiques de l'action de la digitaline. Comme on peut le voir sur le tracé (fig. 7), nous avons obtenu dans un délai assez rapproché, l'augmentation d'énergie, la période de tachycardie, suivie d'une période d'arythmie, un ralentissement cardiaque puis la phase ultime de la mort du cœur avec pulsations accouplées bientôt suivie de la mort systolique de l'organe.

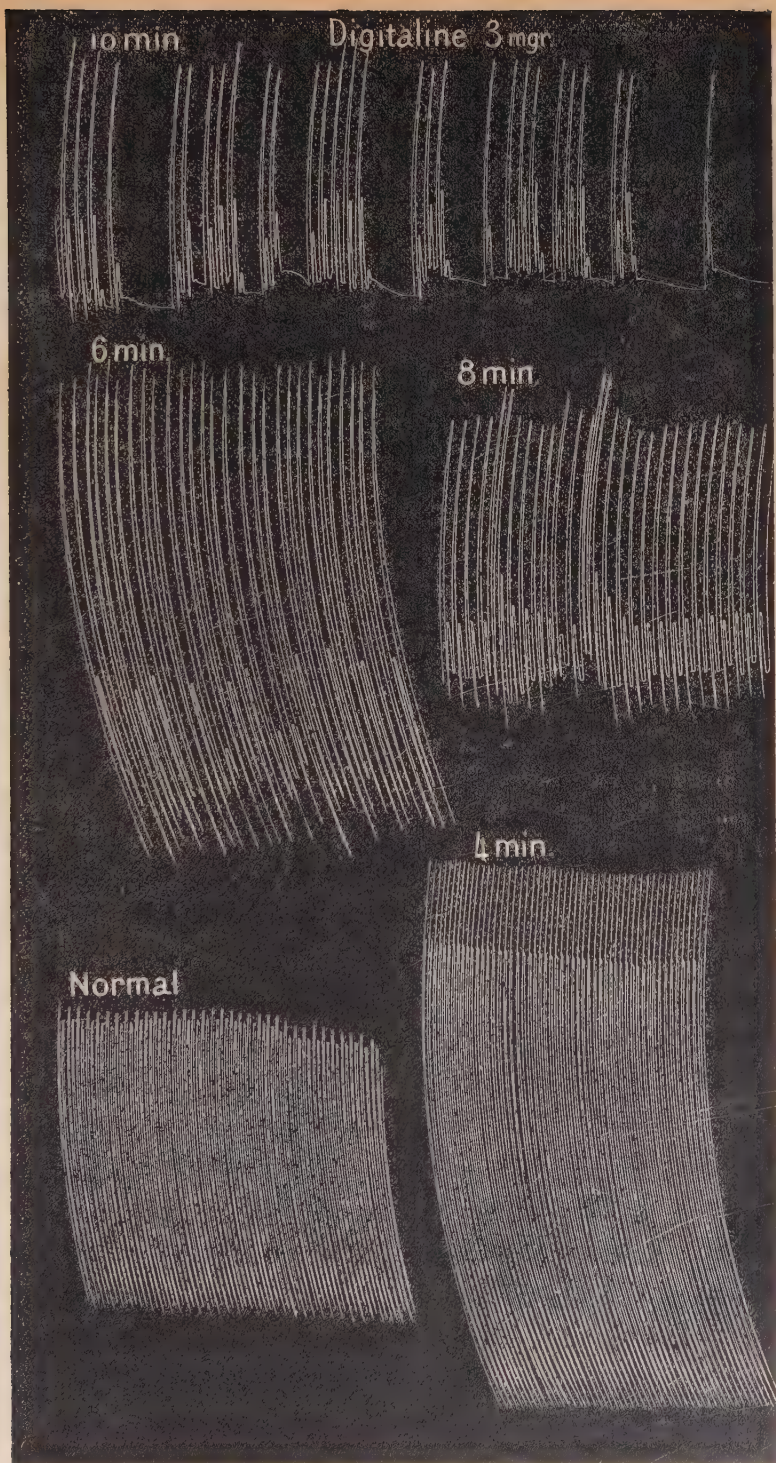


Fig. 5. — Digitaline. Cœur isolé de lapin.
 Tracés non réduits ; 14 millimètres = 1 seconde ; multiplication au dixième.
 Dose : Trois milligr. pour 1000 cm³ sérum.

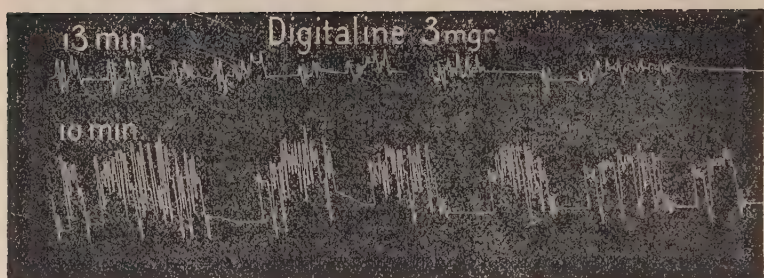


Fig. 6. — Digitale. Cœur isolé. Mort du cœur.

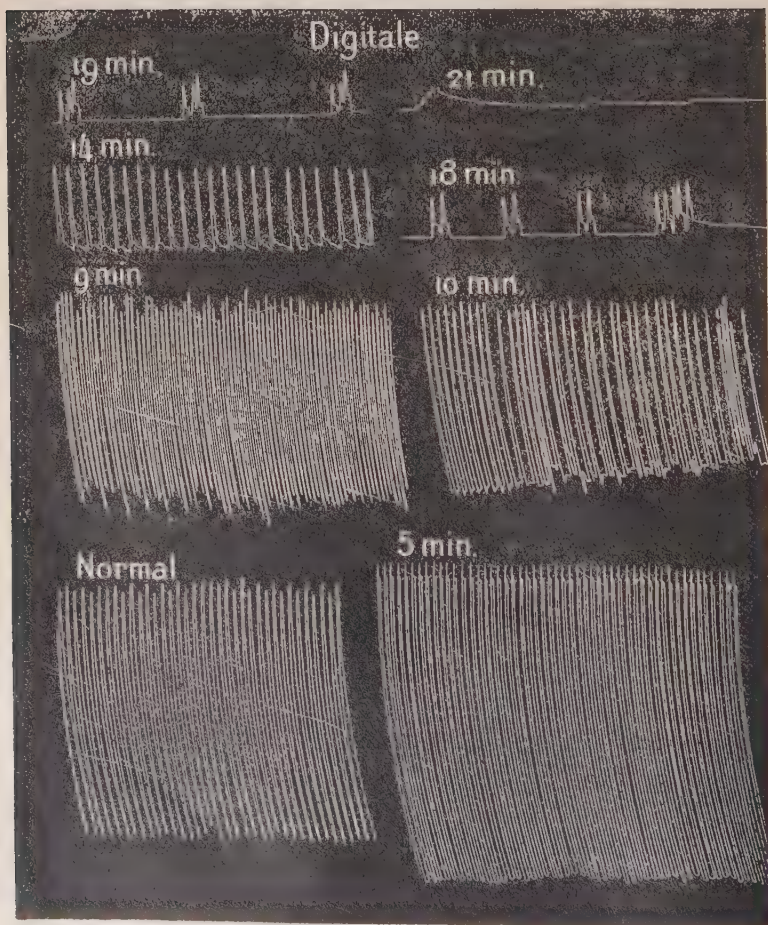


Fig. 7. — Digitale. Cœur isolé de lapin, dans des mêmes conditions expérimentales.
Extrait fluide de digitale: 10 cm³ pour 1000 cm³ sérum.

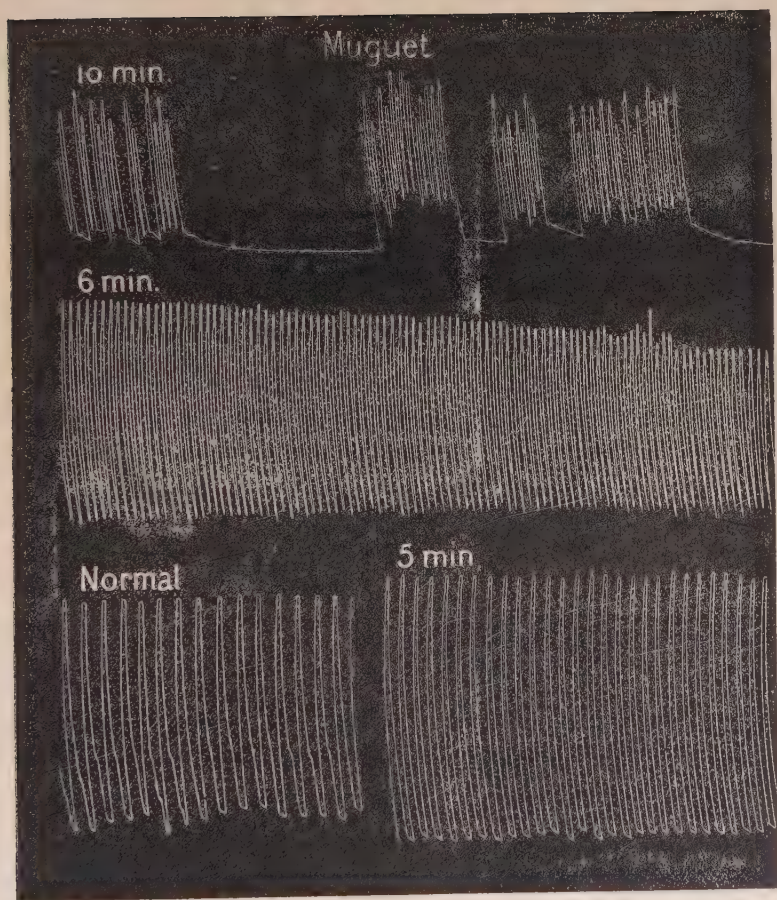


Fig. 8. — Muguet. Cœur isolé de lapin.
 Tracés non réduits : 14 millim. = 1 seconde ; multiplication au dixième.
 Dose : 5 cm³ extrait fluide pour 1000 cm³ sérum.

V. — MUGUET

Dans l'essai que nous avons fait de l'action totale du *muguet*, nous avons utilisé comme pour la digitale, l'extrait fluide de muguet correspondant à son poids de plante, Les tracés que nous avons obtenus montrent d'une façon très nette l'action cardiaque de la plante comme on peut s'en rendre compte sur les tracés reproduits (fig. 48) obtenus avec une dose de 5 centimètres cubes d'extrait fluide pour 1.000 centimètres cubes de sérum.

Le muguet exerce sur le cœur une action en tout comparable à celle obtenue avec la digitale à l'intensité près. On retrouvera sur le tracé publié les périodes d'augmentation d'énergie, d'accélération, de tachycardie, de convulsions systoliques du cœur et sa mort en contracture systolique.

VI. — STROPHANTINE

La *strophantine* que nous avons employée est la strophantine cristallisée de Merck. Les doses électives de cette substance sur le cœur de lapin oscillent autour de 0 gr. 00015 à 0 gr. 0002 de strophantine pour 1000 centimètres cubes de sérum de Locke. A ces doses en effet, on peut étudier dans tous ses détails l'action de la *strophantine*; des doses un peu supérieures doivent être considérées comme des doses massives, et l'arrêt du cœur a lieu assez rapidement sans mettre en lumière les phénomènes de détail.

Après une phase de début où passagèrement on a une légère diminution d'énergie, le cœur sous l'action de la *strophantine* présente une accélération des contractions assez accentuée. A cette période, les contractions sont moitié plus nombreuses qu'à l'état normal. Puis survient une période d'augmentation d'énergie manifeste, persistant quelques minutes (voir fig. 9). Les contractions cardiaques sont peu modifiées dans leur rythme dans le temps qui suit, mais on note une diminution légère et progressive dans la hauteur de l'amplitude des contractions jusqu'à une période d'état en quelque sorte. Le cœur bat alors avec régularité puis tout à coup quelques faux pas qui vont en s'accroissant avec tendance à la contracture pour faire place à des pulsations couplées, et une arythmie rythmée assez durable. L'arythmie disparaît subitement pour être suivie d'une accélération prémortelle et le cœur meurt en systole.

Dans certains cas (fig. 10) la période de contracture est précédée d'un ralentissement considérable, sans qu'il y ait de modifications du côté de l'énergie de la contraction. Dans ces cas particuliers, on voit se présenter des phases de télanos de plus ou moins longue durée précédant immédiatement la période prémortelle.

VII. — ACONITINE

Nous savons que l'action de l'aconite sur le cœur des animaux à sang froid et en particulier chez la grenouille, se traduit toujours après injection dans les sacs lymphati-

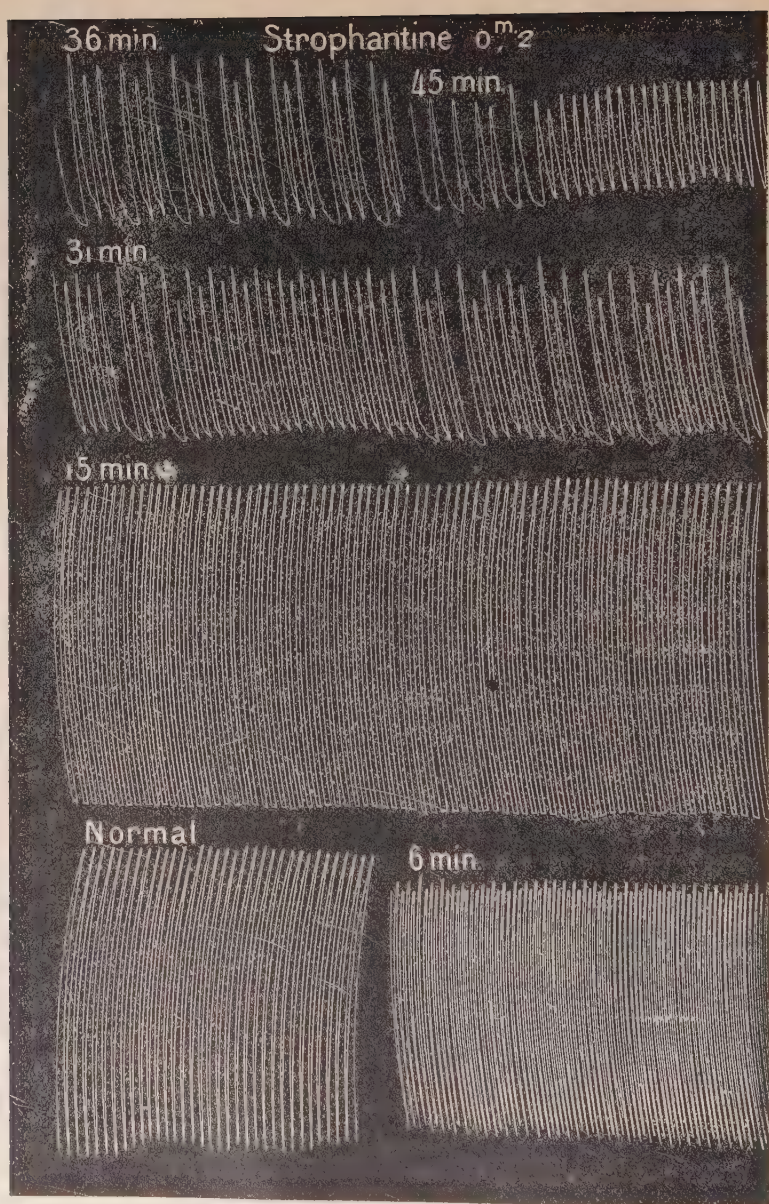


Fig. 9. — Strophantine. Cœur isolé de lapin.
 Tracés non réduits: 14 millim. = 1 seconde ; multiplication au deuxième.
 Dose : 0 gr. 0002, Strophantine pour 1000 cm³ sérum.

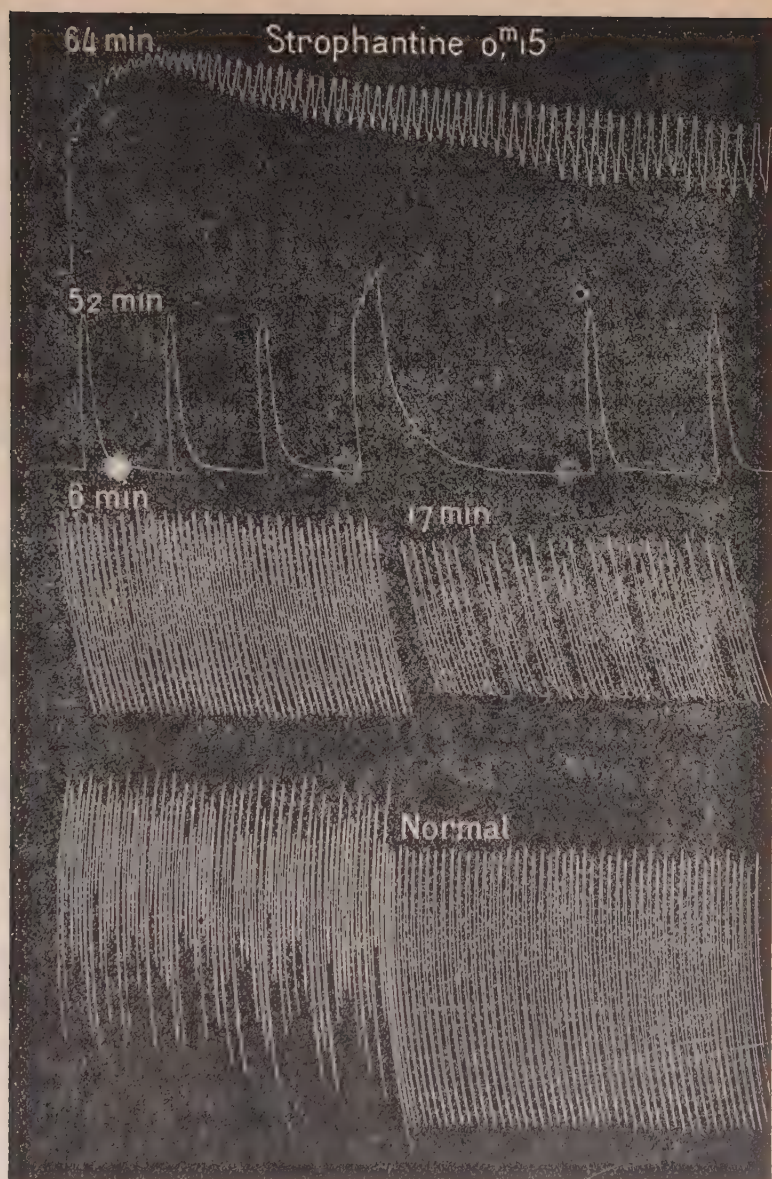


Fig. 10. — Strophantine. Cœur isolé de lapin
 Tracés non réduits : 14 millim. = 1 seconde ; multiplication au dixième.
 Dose : 0 gr. 00015. Strophantine pour 1000 cm³ sérum.

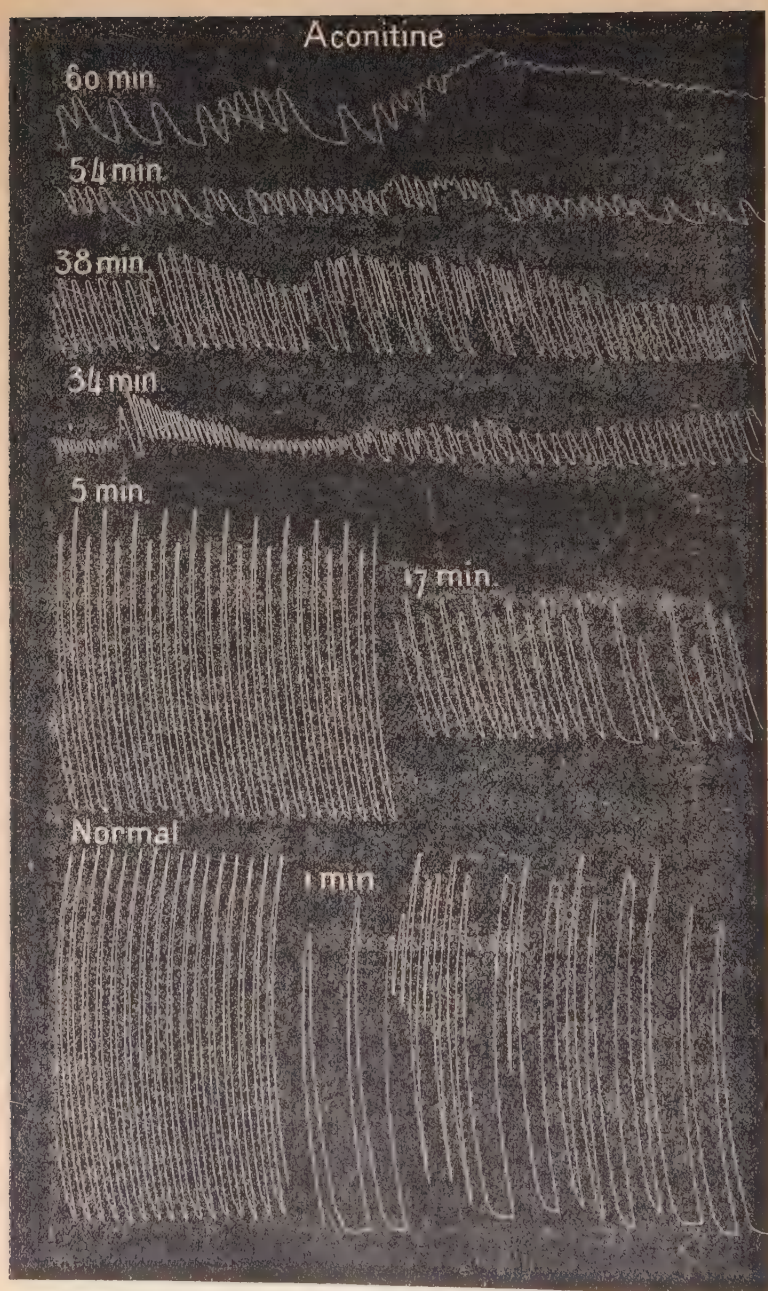


Fig. 11. — Aconitine. Cœur isolé de lapin.
 Tracés non réduits : 14 millim. = 1 seconde ; multiplication au deuxième
 Dose : 0 gr. 0001. Aconitine pour 1000 cm³ serum

tiques dorsaux, par une augmentation d'énergie et quelquefois une période d'accélération au début de l'intoxication. Soudain on voit apparaître une période parfois très prolongée et pouvant durer jusqu'à l'arrêt complet du cœur, dénommée à très juste titre par LABORDE, *ataxie cardiaque*. Pendant cette période on ne peut plus reconnaître aucun rythme dans les contractions ; le cœur bat à vide et ne transmet plus que des contractions fragmentaires du muscle cardiaque, ce qui donne aux tracés obtenus l'apparence d'une ligne brisée, sinueuse et irrégulière où il est impossible de reconnaître aucune des phases de la révolution cardiaque. Quand cette *ataxie cardiaque* est passagère, la reprise du cœur est normale et ne présente de modifications qu'au point de vue du nombre des pulsations qui est très diminué. L'énergie semble disparaître au fur et à mesure, mais cette apparence de perte d'énergie est due à une contracture progressive du ventricule, qui s'arrête subitement, rétracté considérablement sur lui-même. Cette constriction extrême du muscle cardiaque se traduit par une perte de volume du ventricule qui n'atteint pas la moitié du volume normal du même ventricule en état systolique.

Sur le cœur isolé de lapin, on observe les mêmes phénomènes, mais leur transcription en diffère quelque peu, par suite du mode d'inscription qui n'enregistre que l'effet global de la contraction.

Néanmoins on retrouve sur tous les tracés l'augmentation d'énergie signalée (voir fig. 11) la période d'ataxie se traduisant au début par une légère tachycardie très arythmique, puis par des périodes alternatives d'accélération

régulière et de ralentissement rythmique. Comme précédemment l'énergie systolique diminue, le cœur se contracture progressivement et à cette période paraît la véritable phase ataxique nettement visible sur les tracés que nous publions. Le cœur s'arrête en systole contractée, fortement diminué de volume, et présentant les ondes transversales caractéristiques de l'action de l'aconitine sur le myocarde.

*
* *

Nous n'avons pas la prétention, en rapportant les expériences ci-dessus détaillées, de résoudre les questions concernant l'action des substances que nous avons expérimentées. Nous apportons des faits.

Nous ne concluons donc de nos expériences sur le cœur isolé qu'un point précis sur l'action des divers médicaments et ce point de pharmacodynamie a trait à la *digitale*.

CONCLUSIONS (1)

La méthode d'étude préconisée par LANGENDORFF pour l'observation des phénomènes cardiaques, sur un cœur de mammifère, isolé de ses connexions nerveuses, est un procédé pratique, précis et fournissant des indications détaillées dans les recherches de l'action pharmacodynamique d'une substance.

Ce procédé permet de dissocier assez nettement, comme nous l'avons indiqué, l'action musculaire de l'action nerveuse.

On peut réaliser un appareil plus simple que celui de LANGENDORFF dont les résultats, comme on peut le voir d'après les tracés publiés par nous, sont entièrement concordants avec les tracés publiés antérieurement aux nôtres.

Ce mode d'expérimentation nous a permis, entre autres, de mettre en évidence l'identité d'action exercée par la digitaline sur le cœur de lapin et sur le cœur de chien.

L'expérimentation avec les autres substances nous a

. Les tracés qui figurent dans le présent travail sont empruntés aux *Archives du laboratoire de Pharmacologie* ; ils ont été obligeamment mis à ma disposition par M. le professeur Pouchet qui a bien voulu m'indiquer les parties les plus caractéristiques afin de les faire reproduire par la gravure.

également permis de constater et de préciser ce que nous savions de leur action sur les animaux à sang froid, et les déductions que l'on avait pu tirer au sujet du mécanisme de leur action sur les animaux à sang chaud.

Vu : le Président de la thèse,

POUCHET

Vu : le Doyen,

LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer.

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

L. LIARD

